

(19) 日本国特許庁 (J P)      (12) 公開特許公報 (A)      (11) 特許出願公開番号  
特開平7-223960  
(43) 公開日 平成7年(1995)8月22日

審査請求 未請求 請求項の数 1 FD (全 4 頁)

(71)出願人 000230249  
日本メクトロン株式会社  
東京都港区芝大門1丁目12番15号

(72)発明者 杉浦 実  
茨城県茨市高戸荒崎433-1

(72)発明者 斎藤 洋  
東京都渋谷区広尾3-4-10

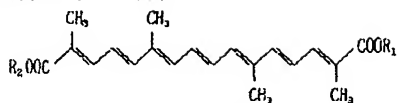
(72)発明者 正山 征洋  
福岡県春日市上白水1217-1

(74)代理人 弁理士 吉田 俊夫

4-1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式



(ここで、 $R_1$ 、 $R_2$ はグルコース基またはゲンチオビオース基であり、互いに同一または異なる基であり得る)で表わされるクロセチンジエステルよりなる脳機能改善剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、脳機能改善剤に関する。更に詳しくは、副作用の点で殆んど心配のない脳機能改善剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 近年、高齢化人口の増加に伴ない、脳梗塞や痴呆症等の脳機能障害をもつ人の数が増加の一途をたどっている。こうした症状に対して、種々の合成薬物が脳循環代謝改善剤として臨床に供されているが、これらの薬物の性質上、長期間の投与による様々な副作用を避けることができないのが実情である。

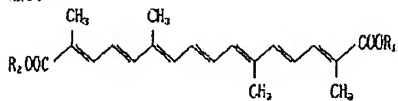
【0003】 そこで本発明者らは先に、サフランのレベのアルコール抽出エキスについて、記憶・学習に対する効果を検討したところ、マウスの受動的回避学習に対して効果のあることを見出している(日本薬学会第113年会講演要旨集第35頁)。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、サフランなどから単離されるカロテノイド化合物の誘導体であって、副作用の点で殆んど心配のない脳機能改善剤を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】 かかる本発明の目的は、一般式



(ここで、 $R_1$ 、 $R_2$ はグルコース基またはゲンチオビオース基であり、互いに同一または異なる基であり得る)で表わされるクロセチンジエステルよりなる脳機能改善剤によって達成される。

【0006】 クロセチン(上記一般式で $R_1$ 、 $R_2$ =Hの化合物である8,8'-ジアポカロテン二酸)は、サフランなどから単離されるカロテノイド化合物(赤色結晶)であり、本発明においては、そのジグルコースエステル、モノグルコースモノゲンチオビオースエステルまたはジゲンチオビオースエステル(クロシン)が脳機能改善剤の有効成分として用いられる。なお、ここでエステル化される

ゲンチオビオースは、2分子のD-グルコースが8,1-6で結合した還元性二糖である。

【0007】 このように、クロセチンは主に植物中に含まれている数百種類のカロテノイド系色素の一つ種であって、これらのカロテノイド系色素は、医薬品(βカロテンなど)、食物着色料、抗酸化剤などとして実際に用いられており、副作用の点で殆んど心配のない化合物といえることができる。

【0008】 これらの化合物は、医薬または食品の形態で提供される。医薬として用いる場合には、錠剤、顆粒、錠剤、糖衣錠、カプセル、液剤などの形で提供され、また食品として用いられる場合には、カム、キャンディー、ゼリー、錠剤、飲料などの形で提供される。医薬として用いられる場合には、経口投与、非経口投与、吸入、経直腸投与、局所投与などにより投与される。非経口投与には、皮下注射、側脳室投与、静脈内投与、筋肉内投与、鼻孔内投与または注入などが含まれる。用いられる量は、一般に一回当たり約10-500mg/kg体重の範囲内であり、通常1日に1-5回投与される。ただし、正確な用量は、患者の年齢、体重、症状、投与経路などを考慮して、前記範囲内から決められる。

【0009】 また、その毒性は低く、経口投与での急性毒性をマウス系雄性ラットについて調べたところ、3000mg/kg(p.o.)でも死亡例はなかった。

【0010】

【発明の効果】 エタノールは、動物に経口投与をすることが知られていることから、記憶学習と密接な関係があるとされる海馬長期増強に対する効果について検討した結果、これらのクロセチンジエステル類がエタノールによる海馬長期増強抑制作用を用量依存的に改善するという効果が発揮することが見出され、脳機能改善剤としての有効性が確認された。

【0011】

【実施例】 次に、実施例について本発明を説明する。

【0012】 実施例

ラット海馬長期増強に対する効果

8-9週令の雄性Wistar系ラットを、Urethan-Chloraloseで麻醉し、静脈内投与用カニューールを後脚静脈内に挿入した後、脳定位固定装置に固定した。双極性電極で、嗅内皮質の貫通繊維を30秒間隔で0.8m秒の刺激を与え、海馬歯状回顆粒細胞層より、誘発電位を細胞外記録した。刺激の強さは、最大刺激反応の約50%になるように設定し、誘発電位が安定した後、薬物を投与した。

【0013】 海馬における長期増強は、60Hz-30mAの高頻度刺激を嗅内皮質の貫通繊維に一度だけ適用することにより、誘発し得る。高頻度刺激適用後の誘発電位を60分間記録し、高頻度刺激適用前の誘発電位に対する増強率を算出した。

【0014】 30%エタノール静脈内投与による長期増強の抑制と本発明薬物の効果：高頻度刺激適用の20分前

に、本発明の薬物1～3(いずれもサフランのしべから  
の抽出物として算出)

薬物1：クロセチンゲンチオビオースエステル  
(投与量61.2 n mol)

薬物2：クロセチンモノゲンチオビオースモノグルコー  
スエステル(投与量102.4 n mol)

薬物3：クロセチングルコースエステル  
(投与量102.4 n mol)

を側脳室内投与し、その5分後に30%エタノールを2ml/kg  
の用量で投与し、エタノール静脈内投与による長期増強  
の抑制に対する各薬物の効果を、経時的な誘発電位増強  
率として測定し、その結果を図3～6のグラフに示し  
た。

【0015】なお、図1は、生理食塩水5μlの側脳室内  
投与・生理食塩水2ml/kgの静脈内投与による、対照区  
での長期増強の誘発を経時的な誘発電位増強率として示  
したグラフである。また、図2は、生理食塩水5μlの側  
脳室内投与・30%エタノール2ml/kgの静脈内投与による、長  
期増強の抑制効果を経時的な誘発電位増強率として示し  
たグラフである。

注) i. v. : 側脳室内投与

i. v. : 静脈内投与

【0016】また、高頻度刺激適用後、5分から60分ま  
での曲線下面積(AUC)を積分計算し、Duncan's multiple

range test による有意差検定を行った。

※※ P<0.01 vs. 対照区(n=6)

# P<0.05

## P<0.01 vs. 30%エタノール単投(n=13)

【0017】薬物1～3は、その所定量を側脳室内投与  
し、その5分後に30%エタノールを2ml/kgの投与量で静脈  
内投与した。図4のグラフには、その誘発に側脳室内投  
与された薬物とその投与量(カッコ内、単位 n mol)とが  
示されている。

【図面の簡単な説明】

【図1】対照区での長期増強の誘発を示すグラフであ  
る。

【図2】エタノール静脈内投与による長期増強の抑制効  
果を示すグラフである。

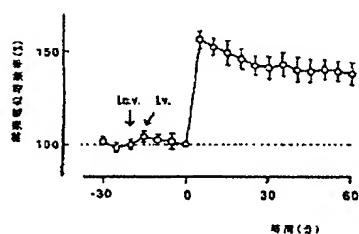
【図3】エタノール静脈内投与による長期増強の抑制に  
対する薬物1の効果をj示すグラフである。

【図4】エタノール静脈内投与による長期増強の抑制に  
対する薬物2の効果をj示すグラフである。

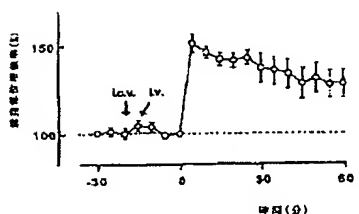
【図5】エタノール静脈内投与による長期増強の抑制に  
対する薬物3の効果をj示すグラフである。

【図6】エタノール静脈内投与による長期増強の抑制に  
対する薬物1～3の効果を曲線下面積として示したブラ  
フである。

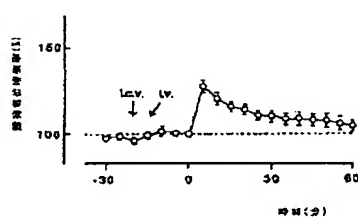
【図1】



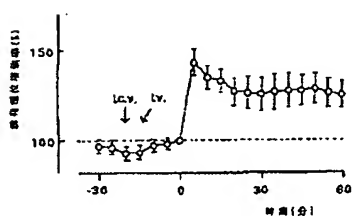
【図3】



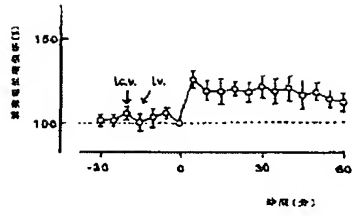
【図2】



【図4】



〔25〕



〔26〕

